

1/9/1  
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007058548

WPI Acc No: 1987-058545/ 198709

XRAM Acc No: C87-024419

Sympathomimetic phenylethylamine deriv. compsn. - in aerosol form for rapid action, esp. for treating circulatory insufficiency

Patent Assignee: BURGHART K (BURG-I)

Inventor: BURGHART K; BURGHART W

Number of Countries: 010 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 213108	A	19870304	EP 86890193	A	19860626	198709 B

Priority Applications (No Type Date): AT 851909 A 19850626

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; A3...8728; CA 982942; DE 1793759; EP 126327; No-SR.Pub; US 2868691; US 3304230

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 213108	A	G	7		

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract (Basic): EP 213108 A

Pharmaceutical compsn. contains a soln. of an antihypotensive, esp. alpha- and/or beta-1-sympathomimetic, 2-phenylethylamine deriv. of formula (I), in the form of the free base or at least partially as the salt of an organic acid (e.g. fatty, sorbic, stearic, tartaric, citric or ascorbic acid), which is administered sublingually or by inhalation by pumping or under propellant gas pressure.

In (I) R1, R1', R1'', and R2=H, OH or OMe, at least one being OH and at least one ring substit. being OH or OMe; R3-R6=H, Me or Et; provided that if R5=H and R6=Me, then only one ring substit. is OH.

USE/ADVANTAGE - (I) are useful for treating circulatory disorders (due to their vasoconstrictory and cardiac frequency stimulating action, allergies (e.g. hay fever) and asthma). The compsns. are esp. useful for circulatory insufficiency, since they provide rapid bioavailability more safely than by i.m. or i.v. injection. (I) is rapidly resorbed in aerosol form and is effective within 3 mins., c.f. 10-15 mins. for prior art oral compsns. contg. (I) hydrochloride.

0/0

Title Terms: SYMPATHOMIMETIC; PHENYL; ETHYLAMINE; DERIVATIVE; COMPOSITION; AEROSOL; FORM; RAPID; ACTION; TREAT; CIRCULATE; INSUFFICIENCY

Index Terms/Additional Words: PHENYLETHYL

Derwent Class: A96; B05

International Patent Class (Additional): A61K-009/72; A61K-031/13;

A61K-047/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; B10-B03B; B12-D02; B12-E07; B12-F01B; B12-F04; B12-F06; B12-K02; B12-M01

Plasdoc Codes (KS): 0013 3000 0231 1279 1588 2766

Polymer Fragment Codes (PF):

\*001\* 014 028 04- 11& 147 198 336 525 645 688 720

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G100 H1 H100 H102 H103 H181 H4  
H401 H402 H403 H404 H441 H442 H443 H481 H541 H542 H543 H581 H8 M210



M211 M212 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M312 M313 M314 M315 M321  
M331 M332 M333 M342 M343 M373 M391 M414 M510 M520 M531 M540 M650  
M781 M903 P431 P513 P514 P522 P525 P527 P822 R012 8709-13101-U

Chemical Fragment Codes (M6):

\*02\* M903 P431 P513 P514 P522 P525 P527 P822 R012 R111 R200

Derwent Registry Numbers: 0047-U; 0048-U

Generic Compound Numbers: 8709-13101-U





Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 213 108  
A3

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 86890193.5

Int. Cl.<sup>4</sup>: A 61 K 31/135

A 61 K 9/72, A 61 K 47/00

Anmeldetag: 26.06.86

Priorität: 26.06.85 AT 1909/85

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
04.03.87 Patentblatt 87/10

Benannte Vertragsstaaten:  
BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Tag des später veröffentlichten Recherchenberichts:  
15.07.87 Patentblatt 87/29

Anmelder: Burghart, Kurt Dr.  
Sägeberg 8  
D-2217 Rosdorf (DE)

Burghart, Walter  
Salmgasse 4  
A-1030 Wien (AT)

Erfinder: Burghart, Kurt Dr.  
Sägeberg 8  
D-2217 Rosdorf (DE)

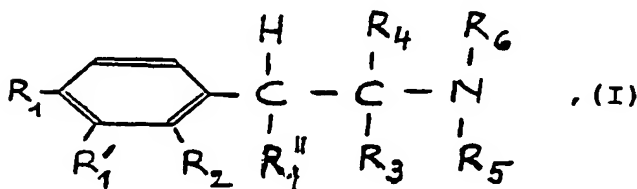
Burghart, Walter  
Salmgasse 4  
A-1030 Wien (AT)

Vertreter: Haffner, Thomas M., Dr.  
Patentanwaltskanzlei Dipl.-Ing. Adolf Kretschmer Dr.  
Thomas M. Haffner Schottengasse 3a  
A-1014 Wien (AT)

Pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum als wirksames Mittel.

Das  $\alpha$ - und/oder  $\beta$ -Sympathomimetikum enthält als wirksames Mittel eine Verbindung der allgemeinen Formel

organischen Säure, wie Fett-, Sorbin-, Stearin-, Wein-, Zitronen- oder Ascorbinsäure, gelöst vorliegt, und ist unter Pumpen- oder Treibgasdruck sublingual oder inhalatorisch applizierbar.



in welcher  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_1''$  und  $R_2$  identisch oder voneinander verschieden H, OH oder Methoxy bedeuten und wenigstens einer dieser Reste OH und wenigstens einer der Ringsubstituenten OH oder  $OCH_3$  bedeutet,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_6$  jeweils gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl- oder eine Äthylgruppe bedeuten, und  $R_5$  Wasserstoff, eine Methylgruppe, oder eine Äthylgruppe, und im Falle der Bedeutung von H für  $R_5$  und  $CH_3$  für  $R_6$  nur einer der Ringsubstituenten OH bedeutet, als freie Base oder wenigstens teilweise als Salz einer



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
X	US-A-2 868 691 (I. PORUSH et al.) * Spalte 2, Zeile 41 - Spalte 3, Zeile 7; Spalte 4, Zeilen 60-75; Ansprüche 1-15 *	1-4	A 61 K 31/135 A 61 K 9/72 A 61 K 47/00
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 84, 1976, Seite 363, Zusammenfassung Nr. 155709w, Columbus, Ohio, US; & CA-A-982 942 (BRISTOL-MYERS CO.) 03-02-1976	1,3	
Y	--- EP-A-0 126 327 (F.J. MACRI) * Seite 10, Zeile 21 - Seite 11, Zeile 26 *	1-10	
Y	--- US-A-3 304 230 (B. ABRAMSON et al.) * Ansprüche 1-10 *	1-10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
Y	--- DE-A-1 793 759 (AB DRACO) * Seite 13, Zeilen 9-11; Seite 16, Zeilen 19-23; Ansprüche 1-7 *	1-10	A 61 K
-----			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 10-04-1987	Prüfer TZSCHOPPE, D. A.
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

# Pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum als wirksames Mittel

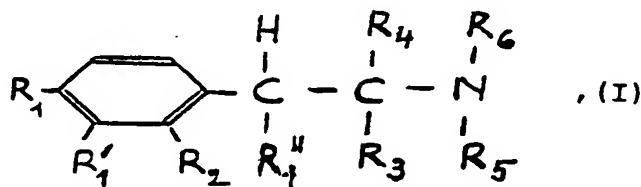
Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum, insbesondere einem  $\alpha$ -und/oder  $\beta$ -Sympathomimetikum, als wirksames Mittel.

Sympathomimetika sind Stoffe, die Symptome auslösen, die denjenigen mehr oder weniger entsprechen, die durch eine Stimulation der sympathischen Nerven hervorgerufen werden. Als Sympathomimetika sind vor allen Dingen die körpereigenen Sympathomimetika Adrenalin und Noradrenalin bekannt. Auf der Basis dieser beiden bekannten Amine sind eine Reihe von synthetischen Sympathomimetika entwickelt worden, welche eine enge Verwandtschaft mit dem genannten Verbindungen aufweisen und als Derivate des  $\beta$ -Phenyläthylamins bezeichnet werden können. Neben Verbindungen mit phenolischen OH-Gruppen sind auch Phenylalkylamine ohne phenolische Hydroxylgruppen, im besonderen Ephedrin und Ephedrinderivate, bekannt.

Der Einsatz derartiger Präparate zielt zumeist auf eine Behandlung von Kreislaufstörungen auf Grund der vasokonstriktischen sowie der die Herzfrequenz stimulierenden Wirkung der Wirkstoffe sowie auf eine Behandlung von Allergien, wie Heuschnupfen, oder auf die Behandlung von Asthma, ab. Insbesondere im erstgenannten Fall der Behandlung von Kreislaufschwächen kommt der ra-

schen Bioverfügbarkeit besondere Bedeutung zu. Die bekannten Verbindungen werden zumeist in Form ihrer Hydrochloride oral verabreicht, wobei zumeist ein relativ langer Zeitraum bis zur Wirksamkeit beobachtet wird. Relativ rasche Wirksamkeit läßt sich durch intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung, beispielsweise von Dopamin-HCl bei Kreislaufchock erzielen, jedoch ist man bei derartigen Darreichungen auf ärztliche Hilfe angewiesen. Auch ist beispielsweise bei oraler Verabreichung von 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-hydrochlorid die sichere orale Wirkung teilweise umstritten und in der Regel frühestens nach 10 bis 15 min zu erwarten. In der Regel werden die bekannten Sympathomimetika nicht zuletzt deshalb als Hydrochloride eingesetzt, weil die Hydrochloride wesentlich stabiler sind und geringere Anforderungen an den Lichtschutz und den Schutz gegen Oxydation stellen.

Die Erfindung zielt nun darauf ab, eine pharmazeutische Zubereitung der eingangs genannten Art zu schaffen, welche auch ohne intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung nach relativ kurzer Zeit bereits eine deutliche Wirkung zeigt. Zur Lösung dieser Aufgabe besteht die Erfindung im wesentlichen darin, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_1'$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  identisch oder voneinander verschieden H, OH oder Methoxy bedeuten und wenigstens einer dieser Reste OH und wenigstens einer der Ringsubstituenten OH oder  $\text{OCH}_3$  bedeutet,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  jeweils gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl- oder eine Äthylgruppe bedeuten, und  $\text{R}_6$  Wasserstoff, eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe, und im Falle der Bedeutung von H für  $\text{R}_4$  und  $\text{CH}_3$  für  $\text{R}_5$  nur einer der Ringsubstituenten OH bedeutet, als freie Base oder wenigstens teilweise als Salz einer organischen Säure, wie Fett-, Sorbin-, Stearin-, Wein-, Zitronen- oder Ascorbinsäure, gelöst vorliegt und unter Pumpen- oder Treibgasdruck sublingual oder inhalatorisch applizierbar ist.

Dadurch, daß die freie Base oder ein Salz einer organischen Säure Verwendung findet, läßt sich die Resorption bei einer Darreichung als Aerosol wesentlich beschleunigen und es kann gegenüber den bekannten oralen Darreichungen der entsprechenden Hydrochloride gemäß dem bekannten Stand der Technik ein sicherer Wirkungseintritt bereits innerhalb von 3 min beobachtet werden.

Überraschenderweise hat sich hierbei gezeigt, daß geringe Mengen organischer Salze die Stabilität und das Lösungsverhältnis wesentlich verbessern, wobei ein gegenüber Hydrochloriden wesentlich rascherer Wirkungseintritt beobachtet wird. Die Probleme mit der Stabilität, insbesondere gegen Oxydation, und dem erforderlichen Lichtschutz, las-

sen sich vor allen Dingen bei Sprays, auf Grund der lichtundurchlässigen, treibgasgefüllten Dosen, insbesondere aber auch durch Zusatz von Stabilisierungsmitteln, wie  $\alpha$ -Tocopherolen, Butyl-hydroxyanisol oder -toluol und anderen Antioxidantien leicht beherrschen.

In besonders vorteilhafter Weise werden als wirksames Mittel  $\beta$ -Phenyläthylaminderivate, Noradrenalin und/oder Norfenefrin und/oder Etilefrin in alkoholischer Lösung, insbesondere in Äthanol und/oder Polyäthylenglykol und/oder Propylenglykol und/oder in einer Lösung von Triglyceriden mit kurzer oder mittlerer Kettenlänge, wie Triacetin oder Miglyol und gegebenenfalls Wasser bzw. deren Gemischen vorliegt, eingesetzt. Die freie Base ist zum Unterschied vom entsprechenden Hydrochlorid, wie es üblicherweise bei oraler Verabreichung eingesetzt wird, in Wasser schlechter löslich. In äthanolischer Lösung konnte jedoch eine wesentlich raschere Wirksamkeit und ein rascherer physiologischer Wirkungseintritt nach dem Einsprühen in den Mundraum eines Patienten beobachtet werden. Die Lösbarkeit läßt sich durch Verwendung von 1,2-Propylenglykol als Lösungsvermittler wesentlich verbessern, was im besonderen bei Verwendung von 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol als wirksames Mittel von

Bedeutung ist. Mit besonderem Vorteil läßt sich aber auch als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-äthylaminoäthanol, insbesondere in Verbindung mit einer Fettsäure, einsetzen.

Für die erfindungsgemäße Darreichung der pharmazeutischen Zubereitung wird das wirksame Mittel als Aerosol, insbesondere unter Verwendung von halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie Chlorfluorkohlenwasserstoffen als Treibgas, vorrätig gehalten.

Für eine sichere Dosierung bei entsprechenden Aerosolmengen enthalten die Lösungen mit Vorteil 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Lösung, an freier Base.

Um eine stabile Lösung zu erzielen, wird die Zubereitung mit Vorteil so vorgenommen, daß bei Verwendung von Fettsäuren zur wenigstens teilweisen Salzbildung, insbesondere von Stearin- oder Sorbinsäure, ein Gewichtsverhältnis 2:1 mg freie Base : mg Fettsäure eingestellt wird, wobei vorzugsweise die zugegebene Menge Fettsäure geringer ist als die stöchiometrische Menge für eine vollständige Salzbildung. Bei Verwendung von anderen organischen Säuren wie Weinsäure, Zitronensäure oder Ascorbinsäure wird mit Vorteil das Gewichtsverhältnis mg Base zu mg Säure kleiner als 3:1 gewählt. Zur Untersuchung der Stabilität der Lösungen wurden nachfolgende Gemische zubereitet;

#### Versuch 1 Versuch 2 Versuch 3 Versuch 4 Versuch 5

##### Etilefrin-

base	2,1mg	2,1mg	2,1mg	2,1mg	2,1mg
Stearin-					
säure	2,5mg	2,0mg	1,5mg	1,0mg	0,5mg
Äthanol	56,0mg	56,0mg	56,0mg	56,0mg	56,0mg
Miglyol	30,0mg	30,0mg	30,0mg	30,0mg	30,0mg
TRG12	59,4mg	59,9mg	60,4mg	60,9mg	61,4mg

Die Versuche 1 bis 4 ergeben vollständige Löslichkeit, wohingegen bei Versuch 5 festgestellt wurde, daß die Lösbarkeit nicht mehr gegeben ist. Als Treibgas wurde Dichlorfluormethan verwendet. Der pH-Wert der in den Versuchen 1 bis 5 hergestellten Lösungen lag zwischen 6 und 5,5. Bei Versuch 5 wurde ein Ausfallen von Etilefrin bei 4°C beobachtet.

Die raschere Wirksamkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung relativ zu einer konventionellen Zubereitung wird nachfolgen an Hand eine Ausführungsbeispiels näher erläutert.

In einer alkoholischen Lösung wurden hiebei unter Verwendung von Trichlorfluorkohlenwasserstoff als Treibgas 2,5 mg 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol als Aerosol sublingual verabreicht. In der nachfolgenden Tabelle I sind unter A die Vergleichswerte für den systolischen und den diastolischen Druck über die Zeit bei Versprühen eines



Placebos, unter B die Werte für den systolischen und den diastolischen Druck über die Zeit bei Verabreichung von 2,5 mg Base als Aerosol und unter C die systolischen und diastolischen Druckwerte bei Verabreichung der gleichen Wirksubstanz als Hydrochlorid und oral über die Zeit aufgetragen, wobei mit dem Zeitpunkt 0 Referenzwerte

vorangestellt sind. Aus Tabelle B ist hierbei der rasche diastolische Druckanstieg bei sublingualer Verabreichung als Aerosol ersichtlich, wohingegen aus Tabelle C eine Steigerung des diastolischen Drucks frühestens nach Ablauf von 15 min entnommen werden kann.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

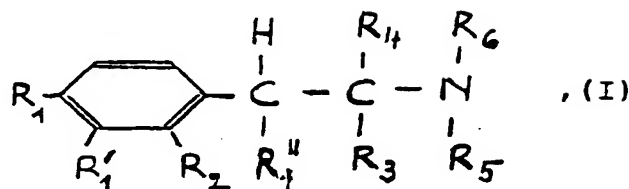
Tabelle I

	Zeit min	Puls min <sup>-1</sup>	Systole kPa	Diastole kPa
A	1'	66	14,80	8,53
	3'	64	15,20	7,99
	5'	61	14,53	8,80
	7'	65	14,67	7,99
	10'	64	14,40	8,93
	12'	61	14,13	8,80
	15'	61	15,73	7,99
B	1'	71	15,20	9,33
	3'	63	14,67	9,20
	5'	69	14,53	8,27
	7'	66	14,80	9,20
	10'	64	14,93	8,93
	12'	63	15,33	9,33
	15'	61	14,53	8,67
	0'	68	14,67	8,93
	0'	67	14,27	8,53
	0'	65	14,40	8,67
C	1'	64	14,40	8,53
	3'	66	14,00	8,67
	5'	71	14,27	8,53
	7'	68	14,40	8,53
	10'	66	14,67	8,80
	12'	68	13,87	8,80
	15'	77	14,40	8,67
	20'	52	14,93	9,33
	25'	67	13,73	8,80
	30'	69	14,27	9,60



## Ansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum, insbesondere einem  $\alpha$ -und/oder  $\beta$ -Sympathomimetikum, als wirksames Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_1'$ ,  $\text{R}_1''$ , und  $\text{R}_2$  identisch oder voneinander verschieden  $\text{H}$ ,  $\text{OH}$  oder Methoxy bedeuten und wenigstens einer dieser Reste  $\text{OH}$  und wenigstens einer der Ringsubstituenten  $\text{OH}$  oder  $\text{OCH}_3$  bedeutet,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  jeweils gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl- oder eine Äthylgruppe bedeuten, und  $\text{R}_6$  Wasserstoff, eine Methylgruppe, oder eine Äthylgruppe, und im Falle der Bedeutung von  $\text{H}$  für  $\text{R}_4$  und  $\text{CH}_3$  für  $\text{R}_5$  nur einer der Ringsubstituenten  $\text{OH}$  bedeutet, als freie Base oder wenigstens teilweise als Salz einer organischen Säure, wie Fett-, Sorbin-, Stearin-, Wein-, Zitronen- oder Ascorbinsäure, gelöst vorliegt und unter Pumpen- oder Treibgasdruck sublingual oder inhalatorisch applizierbar ist.

2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als wirksames Mittel  $\beta$ -Phenyläthylaminderivate, Adrenalin und/oder Noradrenalin und/oder Norfenefrin und/oder Etilenfrin in alkoholischer Lösung, insbesondere in Äthanol und/oder Polyäthylenglykol und/oder Propylenglykol und/oder in einer Lösung von Triglyceriden mit kurzer oder mittlerer Kettenlänge, wie Triazetin oder Miglyol und gegebenenfalls Wasser bzw. deren Gemischen vorliegt.

3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das wirksame Mittel zur Darreichung als Aerosol, insbesondere unter Verwendung von halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Chlorfluorkohlenwasserstoffen als Treibgas, vorliegt.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 1 bis 20 Gew.-% bezogen auf die gesamte Lösung der freien Base bzw. des Salzes einer organischen Säure enthält.

5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol eingesetzt ist.

6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-äthylaminoäthanol eingesetzt ist.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung von Fettsäuren zur wenigstens teilweisen Salzbildung, insbesondere von Stearin- oder Sorbinsäure, ein Gewichtsverhältnis von wenigstens 2:1 mg freie Base : mg Fettsäure eingestellt wird.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die zugegebene Menge Fettsäure geringer ist als die stöchiometrische Menge für eine vollständige Salzbildung.

9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung von anderen organischen Säuren, wie Weinsäure, Zitronensäure oder Ascorbinsäure, das Gewichtsverhältnis mg Base zu mg Säure kleiner als 3:1 gewählt wird.

10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß 1,2-Propylenglykol als Lösungsvermittler zugesetzt ist.